

Yetişkinlerde Demir eksikliği Anemisi ve Hemogloblin A1c Düzeyleri Arasındaki İlişki

Hemoglobin A 1c Levels in Adults with Iron Deficiency Anemia

Veysel Sucu*

Sembol Yıldırım*

Mustafa Durmuşcan**

Eren Vurgun*

Osman Evliyaoğlu*

* SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

** Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya, Adana, Türkiye

Başvuru Tarihi: 11 Aralık 2014

Kabul Tarihi: 12 Mart 2015

ÖZET

Amaç: Geriye dönük son üç ayın kan glukoz seyrini gösteren hemogloblin A1c düzeyleri diabetes mellitusun tanı ve izleminde kullanılmaktadır. Demir eksikliği anemisi en sık görülen anemi olup hemogloblin A1c düzeyine olan etkisi halen tartışmalıdır. Çalışmamızda açlık glukozu ve hemogloblin A1c düzeyleri referans aralık içinde bulunan ve diyabet hikayesi bulunmayan bireylerde demir eksikliği anemisinin hemogloblin A1c düzeylerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize Şubat 2014-Haziran 2014 tarihleri arasında başvurmuş; diyabet hikayesi bulunmayan, aynı numunede açlık glukozu ve hemogloblin A1c düzeyleri referans aralıkları içinde olan ve demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin ve hemogloblin değerleri mevcut olan bireylerin dosyaları hastane bilgi yönetim sisteminden tarandı. Laboratuar bulguları demir eksikliği anemisine işaret eden 222 kişinin verilerinden hasta ve anemik olmayan 276 kişinin verilerinden kontrol grubu oluşturuldu. Hemogloblin A1c düzeyleri boronat affinite sıvı kromatografisi yöntemi ile ölçülmüş idi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum demir, ferritin ve kan hemogloblin düzeyleri anlamlı düşük (hepsi için, $p < 0,001$); serum total demir bağlama kapasitesi anlamlı yüksek ($p < 0,001$) idi. Hemogloblin A1c düzeyleri hasta ve kontrol grubu için sırasıyla %5,53 ($\pm 0,2$) ve %5,36 ($\pm 0,2$) olup hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). Hemogloblin ve hemogloblin A1c düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Demir eksikliği anemisi referans aralıklarda seyreden hemogloblin A1c düzeylerini anlamlı artış yönünde etkilemiştir. Diabetes mellitus'un tanı ve izleminde hemogloblin A1c düzeyleri yorumlanırken demir eksikliği anemisi ve diğer olası hata kaynakları konusunda bilgi sahibi olunması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Glikozile hemogloblin A; demir-eksikliği anemisi

ABSTRACT

Objective: Hemoglobin A1c levels which show the average level of blood glucose over the previous 3 months, have been used in the diagnosis and the follow-up of diabetes mellitus. Effect of iron deficiency anemia which is the most common anemia, on hemoglobin A1c levels is still controversial. In our study, we aimed to research that iron deficiency anemia whether effect or not on hemoglobin A1c levels in individuals whom have no diabetes history and whose fasting glucose levels and hemoglobin A1c levels are in the reference values.

Materials and Methods: Individuals who came to our hospital between the dates of February 2014-June 2014 were scanned from patient database of the hospital. The individuals who have no diabetes history, have fasting glucose and hemoglobin A1c levels (in the same specimen) are in the reference values and have existing serum iron, total iron binding capacity, ferritin and hemoglobin levels were selected. 222 individuals whose laboratory results pointing to iron deficiency anemia were formed as patient group and non-anemic 276 individuals were formed as control group. Hemoglobin A1c levels were measured by boronate affinity liquid chromatography. p value less than 0.05 was considered significant.

Results: Serum iron, ferritin and blood hemoglobin levels were significantly lower (for all of them, $p < 0,001$); serum total iron binding capacity was significantly higher ($p < 0,001$) in patient group compared as the control group. Hemoglobin A1c levels in patient group and control group were $5,53 \pm 0,2$ and $5,36 \pm 0,2$ respectively. Hemoglobin A1c was found significantly higher ($p < 0,001$) in the patient group. No significant correlation was found between hemoglobin and hemoglobin A1c levels in both of groups.

Conclusion: Iron deficiency anemia has an effect on hemoglobin A1c levels which are in reference values as significant elevation. When interpretation of hemoglobin A1c levels in diabetes mellitus diagnosis and follow-up, presence of iron deficiency anemia and the other sources of error should be considered.

Key Words: Glycosylated hemoglobin A; iron deficiency anemia

GİRİŞ

Hemoglobin A1c (HbA1c), glukoz ile hemoglobin molekülünün her iki beta zincirinin N terminal ucundaki valin arasındaki nonenzimatik ketoamin reaksiyonu ile oluşur. Plazma glukoz düzeyi yükseldiği zaman hemoglobinin non-enzimatik glikasyonu artar. HbA1c ölçümü uzun dönem glisemik kontrolü değerlendirmek için standart metod olup son 2-3 aylık kan glukoz düzeyini gösterir (1). 2012-ADA kriterleri HbA1c düzeyinin tanı ve tedavi takibinde kullanımını önermekte olup, HbA1c $> \% 6,5$ olması diabetes mellitus tanısı için yeterlidir (2,3).

HbA1c düzeyleri sadece kan glukoz düzeyinden değil eritrosit sağ kalımını etkileyen varyant hemoglobin varlığı, hemolitik anemiler, üremi, gebelik ve akut ve kronik kan kaybı gibi durumlardan da etkilenmektedir (4-13).

Tüm yaş gruplarında özellikle 6-24 aylar arasındaki bebek ve çocuklarda aneminin en yaygın nedeni demir eksikliği olarak kabul

edilmektedir (14-16). Erişkin erkeklerde %2, beyaz kadınlarda %9-12, siyah kadınlarda yaklaşık %20 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (17). Üçüncü ve daha sonraki ABD ulusal sağlık ve beslenme taraması (NHANES) çalışmasında, kadınların %11'inden fazlasında demir eksikliği olduğu gösterilmiştir (18,19). T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü'nün "Emzirmenin Korunması, Özendirilmesi, Desteklenmesi ile Demir Yetersizliği Anemisinin Önlenmesi ve Kontrolü" konulu projesinin sonuç raporunda, 0-5 yaş arasındaki çocuklar için anemi sıklığının ortalama %50 olduğu; anemiye yol açan faktörlerin yetersiz beslenme ve ailenin beslenme konusundaki bilgi eksikliği olduğu bildirilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı Raporu, Ankara, Ocak 2004:5).

Demir eksikliği anemisi (DEA) ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmalarda, demir eksikliğinde hem hemoglobinin yapısının hem de yaşlı ve genç eritrosit oranının değişmesi nedeniyle HbA1c

düzeylerinin etkilendiği öne sürülmüştür (20-22). Daha sonra Heyningen ve ark. DEA'li ve kontrol grupları arasında HbA1c düzeyleri açısından bir fark bulunmadığını; Oguz ve ark yaptıkları retrospektif araştırmada 80'i DEA'li ve 70'i DEA'si olmayan normoglisemik erişkinin HbA1c düzeyleri arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir (23-26). Nondiabetik DEA'li hastalarda HbA1c düzeylerinin kontrole göre yüksek olduğu ve demir tedavisi sonrası düştüğü rapor edilmiştir (27,28). Shanthi ve ark (29), 50 DEA'li ve 50 sağlıklı kontrolde HbA1c düzeylerini ölçmüşler ve DEA grubunda anlamlı yüksek bulmuşlardır. Demir eksikliği anemisi (DEA)'nin HbA1c düzeylerine etkisine yönelik diyabetik olan ve olmayan kişilerde yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olup DEA'nin HbA1c düzeylerine etkisi olup olmadığı ve altta yatan mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda, diyabet hikayesi bulunmayan, açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyi referans aralığı içinde olan, laboratuvar bulgularına göre DEA'li 222 hasta ve DEA olmayan 276 kişi olmak üzere toplam 498 erişkin bireyin dosyalarından elde edilen verileri değerlendirerek DEA'li ve DEA olmayan gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından bir farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemize Şubat 2014-Haziran 2014 tarihleri arasında başvuran, diyabet hikayesi bulunmayan ve açlık glukoz, demir (Fe), toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, HbA1c ve hemogram test sonuçları mevcut olan 222 DEA'li (hasta grubu) ve 276 DEA olmayan (kontrol grubu) bireyin dosyaları incelemeye alındı. Hemolitik anemi, hemoglobinopati, böbrek hastalığı, gebelik, diabetes mellitus tanısı almış ve bozulmuş açlık glukozu ve glukoz tolerans testi sonucu olan olguların dosyaları çalışma dışı bırakıldı. Araştırmanın etik onayı hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 212 sayılı kararı ile 01.07.2014 tarihinde alındı. "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu araştırmamız Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Hasta grubuna; hemoglobin (Hb) düzeyleri kadın için Hb <12 g/dL; erkekler için Hb<13 g/dL olan; HbA1c ≤%6 ve açlık glukoz düzeyi <100 mg/dL olan ve Fe <50 µg/dL, ferritin <13 ng/mL, TDBK >450 µg/dL olmak üzere 3 kriterden en az ikisine sahip olan hastaların verileri dahil edildi.

Kontrol grubuna; Hb düzeyleri referans aralığında (12-17 g/dL) olup HbA1c ≤ %6, açlık glukoz düzeyi <100 mg/dL olan ve Fe düzeyleri kadın için 50-170 erkek için 65-175 µg/dL, ferritin 13-150 ng/mL ve TDBK 245-450 µg/dL (referans aralıklar) değerleri arasında olma kriterlerinden en az ikisine sahip olan bireylerin verileri alındı.

Hemogram testi BC-6800 (Mindray, China) cihazında çalışıldı. HbA1c düzeyleri, Premier Hb9210 HbA1c Analyzer cihazında boronat affinite yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle tespit edildi. HbA1c için, Şubat-Haziran 2014 tarihleri arasındaki dış kalite kontrol değerlendirmelerinde standart sapma indeksi (SDI) sonuçlarının ortalaması 0.90 idi. Glukoz düzeyleri enzimatik heksokinaz yöntemi; doymamış demir bağlama kapasitesi ve Fe düzeyleri ferrozin yöntemi ile Cobas 8000 (Roche, Germany); ferritin düzeyleri ise elektrokemilüminesans yöntemi ile Cobas 8001 (Roche, Germany) hormon otoanalizörlerinde ölçüldü.

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak SPSS ile değerlendirildi. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Değişkenler Ortalama±SS ve Median (Minimum-Maksimum) değerler şeklinde gösterildi. Normal dağılım varsayımlarını sağlayan bağımsız iki grup arasındaki sürekli ölçümlerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Student's t-testi, dağılımı normal olmayan bağımsız iki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar, normal dağılım varsayımlarının sağlanması durumunda Pearson, dağılımın normal olmadığı değişkenlerde Spearman korelasyon katsayısı (r) ile incelendi ve p<0,05 tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ne Diyabetik ne de DEA olmayan grup olarak belirlediğimiz 276 bireyden oluşan kontrol grubu ve DEA bulunan nondiyabetik hasta grubundaki 222 bireye ait değişkenlerin karşılaştırıldığı veriler ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve Medyan (Minimum-Maksimum) olarak Tablo 1’de gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları 18 ile 60 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 36,5±9,8 idi. Kontrol (36,2±9,6) ve hasta (36,8±10,0) grubunun yaş ortalamaları arasında fark bulunmadı. Hasta grubunda kontrole göre Fe, ferritin ve Hb

düzeyleri anlamlı düşük; TDBK ve HbA1c anlamlı yüksek bulundu (p<0,05) (Şekil 1). İki grubun açlık glukoz düzeyleri arasında istatistiksel önemde fark bulunmadı (p>0,05).

Kontrol grubunda parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo2). Hasta grubunda pozitif yönde orta derece istatistiksel önemde korelasyon Fe ile Ferritin (r= 0,507; p<0,001), Ferritin ile Hb (r= 0,510; p<0,001) arasında; pozitif yönde iyi derece istatistiksel önemde korelasyon Fe ile Hb (r= 0,695; p<0,001) arasında saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Kontrol Grubu ve Hasta Grubuna ait değişkenlerin karşılaştırması

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=276)	Hasta Grubu (n=222)	P
	Ort±SS / Med (Min-Maks)	Ort±SS / Med (Min-Maks)	
Yaş (yıl) ^b	36 (18-60)	37,5 (18-60)	0,361
Fe (µg/dL) ^b	84 (36-164)	26 (9-157)	<0,001
TDBK (µg/dL) ^a	338±44,3	426±53,6	<0,001
Ferritin (ng/mL) ^b	32 (10,5-237)	5,5 (1,8-16,7)	<0,001
Hb (g/dL) ^b	13,5 (12,0-16,3)	10,3 (6,5-11,9)	<0,001
Glukoz(mg/dL) ^b	82 (60-99)	82 (59-99)	0,216
HbA1c (%) ^b	5,4 (4,8-5,9)	5,5 (4,9-6,0)	<0,001

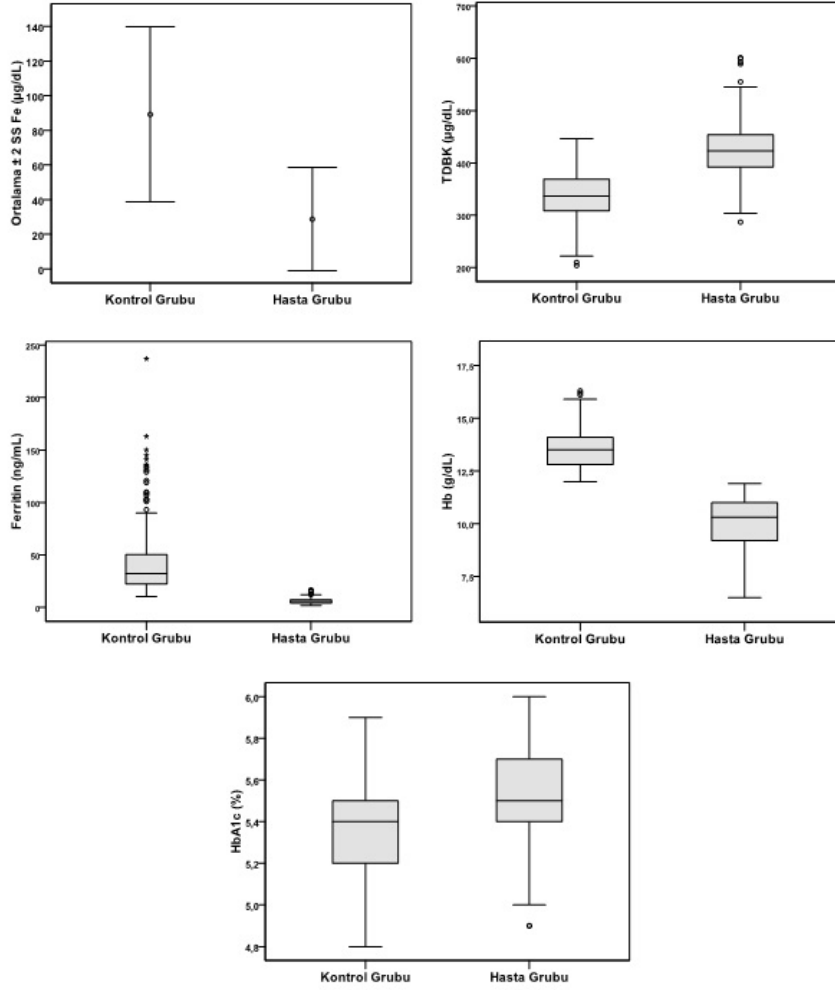
^a p değerleri t-testi kullanılarak hesaplanmıştır.

^b p değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 2. Kontrol ve hasta grubunda değişkenlerinin korelasyonları

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=276)		DEA’li Hasta Grubu (n=222)		
	r	p	r	p	
Yaş (yıl)	Fe (µg/dL)	-0,030	0,620	-0,067	0,320
	TDBK (µg/dL)	-0,012 ^a	0,841 ^a	0,100	0,136
	Ferritin (ng/mL)	0,058	0,377	-0,030	0,660
	Hb (g/dL)	0,044	0,469	-0,065	0,336
	Glukoz(mg/dL)	0,052	0,390	0,024	0,725
	HbA1c (%)	0,085	0,160	0,041	0,542
Fe (µg/dL)	TDBK (µg/dL)	-0,026	0,664	0,039	0,564
	Ferritin (ng/mL)	0,037	0,537	0,507	<0,001
	Hb (g/dL)	0,291	<0,001	0,695	<0,001
	Glukoz(mg/dL)	-0,057	0,345	-0,046	0,497
	HbA1c (%)	0,011	0,851	0,124	0,065
TDBK (µg/dL)	Ferritin (ng/mL)	-0,345	<0,001	-0,090	0,184
	Hb (g/dL)	-0,048	0,425	-0,062	0,359
	Glukoz(mg/dL)	0,067	0,266	-0,057 ^a	0,401 ^a
	HbA1c (%)	0,104	0,086	-0,035	0,600
Ferritin (ng/mL)	Hb (g/dL)	0,175	0,004	0,510	<0,001
	Glukoz(mg/dL)	-0,007	0,908	0,013	0,846
	HbA1c (%)	-0,045	0,460	0,196	0,003
Hb (g/dL)	Glukoz(mg/dL)	0,023	0,698	-0,050	0,456
	HbA1c (%)	-0,064	0,287	0,124	0,065
Glukoz (mg/dL)	HbA1c (%)	0,209	<0,001	0,243	<0,001

^a r ve p değeri Pearson korelasyon analizi ile belirlendi.



Şekil 1. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark bulunan parametreler

TARTIŞMA

Çalışmamızda açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri referans aralıkları içinde bulunmuş 222 DEA'li hastanın ortalama HbA1c düzeylerini, aynı özelliklerdeki DEA olmayan 476 bireyinkinden anlamlı yüksek bulduk. Altı aylık dış kalite kontrol SDI değeri 0.90 olarak bulunduğu için bu farkın analitik performans farkından kaynaklanmadığı düşünülmüştür. Sonuçlarımız, DEA'nin yüksek HbA1c düzeyleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Benzer olarak nondiyabetik hastalarda yapılan ve DEA ile HbA1c ilişkisini inceleyen ilk araştırmalarda DEA'li hastalarda HbA1c düzeylerinin kontrole göre yüksek olduğu ve bunun hem hemoglobinin değişen yapısına

hem de genç/yaşlı eritrosit düzeylerindeki değişim kaynaklı glikasyon oranının artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (20-22). Daha sonra Shanthi ve ark, 50 DEA'li hastanın ortalama HbA1c düzeylerini DEA olmayan 50 bireyden oluşan kontrol grubundan anlamlı yüksek bulmuşlardır (29). HbA1c'e yönelik bulgularımız bu araştırmacıların sonuçları ile uyumludur. Üç araştırmada HbA1c artışına neden olarak, kan glukozunun sabit olduğu ancak hemoglobin konsantrasyonunun düştüğü DEA'de total hemoglobinin glikolize fraksiyonunda göreceli bir artış gösterilmiştir (27,28,30). Biz retrospektif araştırmamızda DEA'inde tedavi öncesi ve sonrası HbA1c düzeylerini araştırmadık. Kesitsel olarak yaptığımız çalışmamızın sonuç-

ları, bu iki araştırmanın tedavi öncesi karşılaştırma bulguları ile de benzerlik göstermektedir.

Diyabetik hastalarda Christy ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada, açlık glukozu kontrol altında olan DEA'li 120 diyabetik hastanın HbA1c düzeylerinin DEA'si olmayan 120 kontrol bireyinden anlamlı yüksek olduğu rapor edilmiştir (31). Saritaş ve ark (32), tip1 DM'lu çocuklarda yaptıkları çalışmada, DEA'li ve DEA olmayan hastaların HbA1c düzeyleri arasında fark bulamadıklarını ancak DEA'lı hastaların Fe tedavisinden sonra HbA1c düzeylerinin anlamlı düştüğünü bildirmişlerdir. Kim ve ark (33), erişkin ve diyabetik olup olmadığı bilinmeyen 6666 kadın ve 3869 erkeği kapsayan araştırmalarında, kadınlarda demir eksikliğinin glukoz düzeylerinden bağımsız olarak, %5.5- %6.5 arasında olan HbA1c düzeylerinde hafifçe ve yukarı doğru bir kaymaya yol açtığını göstermişlerdir. Çocuklarda yapılan bir başka çalışmada, Akarsu ve ark (34), DEA'li 48 çocuğun Fe tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen HbA1c düzeylerinde anlamlı fark bulamadıklarını rapor etmişlerdir. Hansen ve ark (24) DEA'li 10 hastada, başlangıçta 10 sağlıklı kontrolden farksız buldukları HbA1c konsantrasyonunun verilen demir tedavisi sonrasında anlamlı olarak düştüğünü, bu durumun nedeninin demir eksikliği anemisinde hemolitik komponentin çok az olması ve demir replasmanı sonrası artan yeni ve immatur eritrositlerin HbA1c konsantrasyonunu azaltması olduğunu öne sürerek glikozile hemoglobinin özellikle immatür eritrosit yapımının arttığı eritrosit populasyon değişikliklerinin duyarlı bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir. Heyningen ve ark (23) DEA'li ve DEA olmayanların HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. Ford ve ark (23) 8296 yetişkinde yaptıkları kesitsel çalışmada DEA'li ve DEA olmayanların HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark bulamadıklarını, DM ve prediyabet tanısında HbA1c'nin güvenilirliğinin sorgulanmasında demir eksikliğinin taranmasının gerekmediğini ancak eritrosit döngüsünde meydana gelebilecek değişikliklerin göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmişlerdir.

Öte yandan Sinha ve ark (35) diğer tüm araştırmacıların aksine, demir eksikliği anemisi doğrulanmış 55 hastanın HbA1c düzeylerini (%4.6) kontrol grubununkinden (%5.5) anlamlı düşük bulduklarını, DEA'li hastaların 2 aylık demir tedavisi sonrası mutlak HbA1c düzeylerinde yükselme saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bu sonuca neden olan durumların da beslenme faktörleri ya da bilinmeyen bir başka faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Diyabetik olsun olmasın erişkinlerde DEA'nin değişik yöntemlerle ölçülmüş HbA1c düzeylerine olan etkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarının çok çelişkili olduğu görülmektedir. Rai ve arkadaşları (36) HbA1c ölçümü için farklı yöntemleri karşılaştırdığı çalışmasında, kolorimetrik metod, iyon değişim kromatografisi ve affinite kromatografisi arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir. Dolayısı ile DEA'li hastaların HbA1c düzeylerine ilişkin sonuçlar arasındaki farklılıkların HbA1c ölçümünde kullanılan metodların farklılığından kaynaklanmadığını düşünüyoruz. Çalışmamıza dahil edilen HbA1c sonuçları Boronat affinite kromatografi ile elde edilmiş olup bu yöntem hemoglobin varyantlarını da tespit etmede duyarlı bir yöntemdir. Çalışmaya varyant Hb'i olan hastalar dahil edilmediği için, DEA'li hasta grubundaki HbA1c yüksekliğinin herhangi bir anormal hemoglobinden kaynaklanmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda DEA'li ve DEA olmayan gruplar arasında ortalama glukoz düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamasına ilaveten hem hasta hem de kontrol grubunun glukoz ile HbA1c düzeyleri arasında korelasyon da saptanmadı.

Christy ve ark (31), açlık glukozu kontrol altında olan DEA'li 120 diyabetik hasta grubunda ferritin ile HbA1c arasında anlamlı korelasyon bulamadıklarını bildirmişlerdir. Biz de nondiyabetik hasta grubumuzun HbA1c ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulamadık.

Demir eksikliği anemisinde eritrositlerin antioksidan kapasitesinin düştüğü ve lipid

peroksidasyonunun hızlandığı gösterilmiştir (37). Hasta grubunda HbA1c düzeylerinin kontrolden yüksek olması DEA'de artan oksidatif stresin HbA1c düzeylerini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak DEA olmayan gruba kıyasla DEA grubundaki HbA1c yüksekliği;

- i) Çalışma sonuçlarımıza göre ortalama glukoz düzeylerinin iki grup arasında farklı olmadığı düşünüldüğünde, DEA'de azalan total hemoglobin konsantrasyonuna bağlı glikozile hemoglobin oranının göreceli artması,
- ii) DEA'de hemoglobinin dördüncül yapısının değişmesine bağlı globin zincirinin glikozillenme hızının artması,
- iii) DEA'de artan oksidatif stres sonucu Salinan inflamasyon moleküllerinin hemoglobinin glikasyonunu artırması,
- iv) DEA'de eritrosit indeksindeki değişim,

nedenlerinden biri ya da birkaçına bağlı olabilir. Diabetes mellitus'un tanı ve izleminde hemoglobin A1c düzeyleri yorumlanırken demir eksikliği anemisi ve diğer olası hata kaynakları konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Telen MJ, Kaufman RE. The mature erythrocyte. In: Greer JP, Forester J, et al., editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. Lippincot: Williams and Wilkins; 2004. p. 230.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35:S64-S71.
3. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1327-34.
4. Eberentz-Lhomme C, Ducrocq R, Intrator S, Elion J, Nunez E, Assan R. Haemoglobinopathies: a pitfall in the assessment of glycosylated haemoglobin by ion-exchange chromatography. Diabetologia 1984; 27:596-8.
5. Horton BF, Huisman TH. Studies on the heterogeneity of hemoglobin. VII. Minor hemoglobin components in haematological diseases. Br J Haematol 1965; 11:296-304.
6. de Boer MJ, Miedema K, Casparie AF. Glycosylated haemoglobin in renal failure. Diabetologia 1980; 18:437-40.
7. Flückiger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KH. Hemoglobin carbamylation in uremia. N Engl J Med 1981; 304:823-7.
8. Paisey R, Banks R, Holton R, Young K, Hopton M, White D, et al. Glycosylated haemoglobin in uraemia. Diabet Med 1986; 3:445-8.
9. Lind T, Cheyne GA. Effect of normal pregnancy upon the glycosylated haemoglobins. Br J Obstet Gynaecol 1979; 86:210-3.
10. Hanson U, Hagenfeldt L, Hagenfeldt K. Glycosylated hemoglobins in normal pregnancy: sequential changes and relation to birth weight. Obstet Gynecol 1983; 62:741-4.
11. Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger B, Frederiksen MC, Fienkel N. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1983; 147:651-3.
12. Bernstein RE. Glycosylated hemoglobins: hematologic considerations determine which assay for glycohemoglobin is advisable. Clin Chem 1980; 26:174-5.
13. Starkman HS, Wacks M, Soeldner JS, Kim A. Effect of acute blood loss on glycosylated hemoglobin determinations in normal subjects. Diabetes Care 1983; 6:291-4.
14. Bryant R. The Child with Hematologic or Immunologic Dysfunction. In M. J. Hockenberry, D. Wilson, M. L. Winkelstein (Ed.). Wong's Essentials of Pediatric Nursing. Elsevier Mosby, USA, 7th ed., 2005, pp. 939-43.
15. Hopkins D, Emmett P, Steer C, Rogers I, Noble S, Emond A. Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: an observational study. Arch Dis Child 2007; 92: 850-4.
16. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. Early Human Development 2008; 84:479-85.
17. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron Deficiency Anemia: Review. American Family Physician 2007; 75:671-5.
18. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 262:77:973-6.
19. Cusick SE, Mei Z, Freedman DS, Looker AC, Ogden CL, Gunter E, Cogswell ME. Unexplained decline in the prevalence of anemia among US children and women between 1988-1994 and 1999-2002. Am J Clin Nutr 2008; 88:1611-7.
20. Brooks AP, Metcalf J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin. A. Lancet 1980;19:2:141.
21. Sluiter WJ, van Essen LH, Reitsma WD, Doorenbos H. Glycosylated haemoglobin and iron deficiency. Lancet 1980; 6;2:531-2.
22. Mitchell TR, Anderson D, Shepperd J. Iron deficiency, haemochromatosis, and glycosylated haemoglobin. Lancet 1980; 4;2:747.
23. van Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated haemoglobin in iron-deficiency anaemia. Lancet 1985;13;1:874.
24. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mouritis-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin Deficiency (HbA1c) in iron- and vitamin B12. Intern Med 1990; 227:133-36.
25. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. J Diabetes 2011; 3:67-73.
26. Oguz E, Ercan M, Yılmaz FM. Effect of Iron Deficiency Anemia on the Hemoglobin A1c Levels in Normoglycemic Individuals. Ankara Med J 2014; 14:15-8.
27. I. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. Clin Lab Haem 2002; 24:285-9.

28. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of Iron Deficiency Anemia on the Levels of Hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients. *Acta Haematol* 2004; 112:126-8.
29. Shanthy B, Revathy C, Manjula Devi AJ, Subhashree. Effect of iron deficiency on glycation of haemoglobin in nondiabetics. *J Clin Diagn Res* 2013; 7:15-7.
30. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan G. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999; 41:357-62.
31. Christy AL, Manjrekar PA, Babu RP, Hegde A, Rukmini MS. Influence of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels. *Iran Biomed J* 2014; 18: 88-93.
32. Saritas T, Altinoz S, Aydogan A, Saylan B. Iron deficiency anemia in diabetes mellitus type 1 and the effect of anemia to HbA1c. *Ege Pediatri Bülteni* 2003; 10:67-74.
33. Kim C., Bullard KM, Herman WH, Beekles GL. Association Between Iron Deficiency and HbA1c Levels Among Adults Without Diabetes In the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006 *Diabetes Care* 2010; 33:780-5.
34. Akarsu S, Kurt A, Cakıcı O, Kurt AN, Cıtak Ş, Şen I. The Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin subtypes: HbA1C, HbA2 and HbF before and after treatment. *Turk Pediatri Arsivi* 2008; 43:9-13.
35. Sinha N, Mishra TK, Singh T and Gupta N. Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1c Levels. *Ann Lab Med* 2012; 32:17-22.
36. Rai KB, Pattabiraman TN: Glycosylated haemoglobin in iron- deficiency anaemia. *Indian J Med* 1986; 83:234-6.
37. Madhikarmi NL, Murty KR. Antioxidant enzymes and oxidative stres in the erythrocytes of iron deficiency anemic patients supplemented with vitamins. *Iran Biomed J* 2014; 18:82-7.

Yazışma adresi:

Dr. Veysel Sucu

SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Tel: 0212 314 55 55

Faks: 0212 221 78 00

E-mail: drveyselsucu@hotmail.com
